

Даклатасвир и симепревир в сочетании с рибавирином или без него в лечении хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1

Stefan Zeuzem^{1,*}, Christophe Hezode², Jean-Pierre Bronowicki³, Veronique Loustaud-Ratti⁴, Francisco Gea⁵, Maria Buti⁶, Antonio Olveira⁵, Tivadar Banyai⁷, M. Tarek Al-Assi⁸, Joerg Petersen⁹, Dominique Thabut¹⁰, Adrian Gadano¹¹, Ronald Pruitt¹², Mihaly Makara¹³, Marc Bourliere¹⁴, Stanislas Pol¹⁵, Maria Beumont-Mauviel¹⁶, Sivi Ouwerkerk-Mahadevan¹⁷, Gaston Picchio¹⁸, Marc Bifano¹⁹, Fiona McPhee²⁰, Navdeep Voparai¹⁹, Kin Cheung²⁰, Eric A. Hughes¹⁹, Stephanie Noviello¹⁹, от имени исследовательской группы LEAGUE-1

¹ Klinikum der Goethe Universitat, Frankfurt, Germany; ² Hopital Henri Mondor, AP-HP, Universite Paris-Est, INSERM U955, Creteil, France; ³ INSERM U954, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Universite de Lorraine, Vandoeuvre les Nancy, France; ⁴ U850 INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, F-87000 Limoges, France; ⁵ Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ⁶ Hospital Vall Hebron, Barcelona and CIBEREHD del Instituto Carlos III, Spain; ⁷ Pandy Kalman Hospital, Gyula, Hungary; ⁸ Texas Digestive Disease Consultants, Arlington, TX, USA; ⁹ IFI Institut fur Interdisziplinare Medizin, Hamburg, Germany; ¹⁰ Hopital Pitie-Salpetriere, Paris, France; ¹¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ¹² Nashville Medical Research Institute, Nashville, TN, USA; ¹³ Saint Laszlo Hospital, Budapest, Hungary; ¹⁴ Hopital Saint Joseph, Marseilles, France; ¹⁵ Universite Paris Descartes, AP-HP, Unite d'Hepatology, Hopital Cochin, INSERM UMS-20, Institut Pasteur, Paris, France; ¹⁶ Janssen Infectious Disease BVBA, Beerse, Belgium; ¹⁷ Janssen Research and Development, Beerse, Belgium; ¹⁸ Janssen Research and Development, Titusville, NJ, USA; ¹⁹ Bristol-Myers Squibb Research and Development, Princeton, NJ, USA; ²⁰ Bristol-Myers Squibb Research and Development, Wallingford, CT, USA

Актуальность и цели. Мы исследовали комбинацию даклатасвира (ингибитор NS5A, действующий на вирус гепатита С [HCV] всех генотипов) и симепревира (инги-

битор протеазы NS3/4A) с рибавирином или без него у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1.

Методы. В настоящее открытое исследование II фазы вошли пациенты, ранее не получавшие лечения, и пациенты, у которых лечение было неэффективным (отсутствие ответа), с гепатитом С, вызванным вирусом генотипов 1a ($n = 21$) и 1b ($n = 147$). Пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, рандомизировали в соотношении 1:1 на лечение даклатасвиром 30 мг и симепревиrom 150 мг 1 раз в сутки в комбинации с рибавирином или без него; те, кто прошел полный начальный 12-недельный курс, были вновь рандомизированы 1:1 на отмену лечения или продолжение его до 24-й недели. Пациенты, инфицированные HCV генотипа 1a, получали даклатасвир и симепревир в комбинации с рибавирином в течение 24 нед. Основной целью было определить долю пациентов с устойчивым вирусологическим ответом на 12-й неделе после окончания лечения (УВО₁₂).

Результаты. Среди пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, ранее не получавших лечения, УВО₁₂ при лечении даклатасвиром, симепревиrom и рибавирином достигло 84,9 % (45 из 53) человек, а при лечении даклатасвиром и симепревиrom без рибавирина — 74,5 % (38 из

Ключевые слова: вирус гепатита С, генотип 1, противовирусные препараты прямого действия, пероральная схема терапии, даклатасвир, ингибитор NS5A, симепревир, ингибитор протеазы NS3.

Получено 14 мая 2015 г.; получено с поправками 18 сентября 2015 г.; принято в печать 29 сентября 2015 г.; опубликовано онлайн 8 октября 2015 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Klinikum der Goethe Universitat, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany. Tel.: +49 (0)69 6301 6899; fax: +49 (0)69 6301 6448.

E-mail: zeuzem@em.uni-frankfurt.de (S. Zeuzem).

Сокращения: 80% ДИ — 80%-й доверительный интервал; ASV — асунапревир; DCV — даклатасвир; HCV — вирус гепатита С; LLOQ — нижний порог количественного определения; PegIFN — пегинтерферон; RBV — рибавирин; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; ВГН — верхняя граница нормы; ВСП — варианты, связанные с резистентностью; НЯ — нежелательные явления; УВО — устойчивый вирусологический ответ; УВО₁₂ — устойчивый вирусологический ответ на 12-й неделе после окончания лечения.

51). В группе пациентов с тем же генотипом вируса, но без ответа на предшествующее лечение пэгинтерфероном и рибавирином УВО₁₂ при лечении даклатасвиром, симепревирином и рибавирином достигло 69,6 % (16 из 23) человек, а при лечении даклатасвиром и симепревирином без рибавирина — 95 % (19 из 20). Длительность лечения не оказывала четко выраженного влияния на ответ. В группе пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, комбинация даклатасвира, симепревира и рибавирина обеспечила УВО₁₂ у 66,7 % (8 из 12) ранее не леченных пациентов и была неэффективной у лиц без ответа на предыдущее лечение. Данные позволяют предположить, что на частоту УВО₁₂ влияют исходные полиморфизмы устойчивости. Даклатасвир и симепревир хорошо переносились пациентами в сочетании с рибавирином и без него; частота тяжелых нежелательных явлений и нежелательных явлений, ведущих к прерыванию лечения, была низкой.

Выводы. Комбинация даклатасвира и симепревира в сочетании с рибавирином или без него была эффективной при длительности лечения 12 и 24 нед. у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, и хорошо переносилась ими. ClinicalTrials.gov № NCT01628692.

© 2015 European Association for the Study of the Liver.

Введение

В мире насчитывается от 130 до 150 млн больных хроническим гепатитом С, из них 7,3–8,8 млн проживают в Европе [1, 2]. Наиболее распространен во всем мире вирус гепатита С (HCV) генотипа 1. HCV подтипа 1b преобладает в Европе, Японии и Китае, а HCV подтипа 1a — в США [5–7].

Лечение гепатита С, вызванного HCV генотипа 1, содержит различные комбинированные пероральные схемы, включающие симепревир (SMV, ингибитор протеазы NS3/4A), даклатасвир (DCV, ингибитор NS5A, действующий на HCV всех генотипов), софосбувир (SOF, ингибитор полимеразы NS5B) и другие препараты, применяемые с рибавирином (RBV) или без него [8–12]. Схемы DCV + SOF [13] и SMV + SOF одобрены в Европе и США (схема DCV + SOF одобрена в США только при инфекции, вызванной HCV генотипа 3). Схема ледипасвир (ингибитор NS5A) + SOF и схема омбитасвир (ингибитор NS5A), паритапревир (ингибитор протеазы NS3/4A) с ритонавиром + дасабувир (ингибитор NS5B) одобрены в Европе и в США [14–16]; схема DCV + асунапревир (ASV, ингибитор протеазы NS3) одобрена в Японии. Схема DCV + SOF обеспечивала устойчивый вирусологический ответ (УВО) у 98 % (164 из 167) пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, как нелеченных, так и получавших ранее другие препараты [17, 18]. Схемы SMV + SOF ± RBV и ледипасвир + SOF также обеспечивали УВО более чем у 90 % пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, как нелеченных, так и получавших лечение [19, 20].

Доступность новых схем без пэгинтерферона (PegIFN) и RBV предоставит еще больше терапевтических возможностей для пациентов, инфицированных HCV генотипа 1 [2]. В настоящем исследовании II фазы оценивалась комбинация DCV + SMV ± RBV у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, которые ранее не лечились, и пациентов

без ответа на лечение PegIFN + RBV; дополнительно оценивалось влияние на частоту ответа длительности лечения — 12 или 24 нед.

Пациенты и методы

Дизайн и участники исследования

Мы провели рандомизированное открытое исследование II фазы (ClinicalTrials.gov № NCT01628692), в ходе которого пациенты с хроническим гепатитом С, вызванным HCV генотипа 1, принимали 1 раз в сутки DCV 30 мг + SMV 150 мг в сочетании с RBV (доза рассчитывалась по массе тела пациента) или без него. Доза DCV 30 мг, используемая в этом исследовании, ниже дозы 60 мг 1 раз в сутки, которая оценивалась в исследованиях III фазы и одобрена в США, Европе и Японии [13]. Такая доза DCV была выбрана на основании предыдущих исследований лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев. Эти исследования показали, что в комбинации с SMV концентрация DCV увеличивается в 2 раза (неопубликованные данные). Поэтому мы выбрали для исследования дозу 30 мг, чтобы достичь концентрации DCV, получаемой при приеме этого препарата без SMV.

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1a или 1b, и уровнем РНК HCV $\geq 10\,000$ МЕ/мл на момент скрининга. Пациенты либо впервые начинали лечение, либо не достигли ответа на лечение PegIFN и RBV (за не менее 12 нед. лечения уровень РНК HCV ни разу не снизился на 2 log или более). Пациенты без цирроза и с компенсированным циррозом допускались, если уровень альбумина у них не превышал 3,5 г/дл или число тромбоцитов было менее 90×10^9 /л. Наличие цирроза (F4) определялось по результатам биопсии или ультразвуковой эластографии печени ($\geq 14,6$ кПа). Доля пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом печени (F3 или F4; $\geq 9,6$ кПа) не превышала 35 % участников. Факторами исключения стали гепатоцеллюлярный рак или подозрение на него; признаки декомпенсированного поражения печени или хронических заболеваний, не связанных с HCV; гепатит В или сопутствующая ВИЧ-инфекция; анамнез трансплантации органов, онкологических, тяжелых психических и других заболеваний, которые не позволяли пациенту принять участие в исследовании.

Пациенты, инфицированные HCV генотипа 1b, были рандомизированы в соотношении 1:1 на прием DCV + SMV 1 раз в сутки с RBV (1000–1200 мг/сут в зависимости от массы тела) или без него в течение 12 нед. Пациентов, которые полностью прошли 12-недельный курс, вновь рандомизировали 1:1 внутри каждой группы на прекращение лечения или продолжение его до 24 нед. включительно. Каждая рандомизация была стратифицирована по циррозу (есть или нет) и предшествующему лечению (нелеченный или без ответа). Пациентов, прошедших 12 или 24 нед. терапии, наблюдали в течение 36 или 24 нед. после окончания лечения соответственно. Пациенты, инфицированные HCV генотипа 1a, получали DCV + SMV в сочетании с RBV в течение 24 нед.; затем их наблюдали еще 24 нед.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования одобрен комиссией по биомедицинской этике или независимыми этическими комитетами в каждом учреждении; все пациенты подписали информированное согласие.

Исследуемые параметры

Уровень РНК HCV оценивали с помощью Roche COBAS Taqman Test v2.0 (нижний порог количественного определения [LLOQ] — 25 МЕ/мл) в начале исследования, на 1, 2, 4, 6 и 8-й неделях (+ на

10-й неделе у пациентов с HCV генотипа 1a и на 12, 16 и 20-й неделях у пациентов, лечившихся 24 нед.), в конце лечения и на 4, 12 и 24-й неделях после окончания лечения (+ на 36-й неделе у пациентов, лечившихся 12 нед.). Генотип HCV и его подтипы определяли с помощью набора Siemens VERSANT. Оценка устойчивости включала популяционное секвенирование (чувствительность около 25 % штаммов) образцов, полученных от всех пациентов в начале исследования и от пациентов с вирусологической неэффективностью или рецидивом, у которых уровень РНК HCV составил 1000 МЕ/мл и более. Вирусологическая неэффективность включала вирусологический прорыв (подтвержденное увеличение вирусной нагрузки $\geq 1 \log$ от наименьшей или подтвержденный уровень РНК HCV \geq LLOQ после предыдущих измерений во время лечения, показавших уровень менее LLOQ), неполный вирусологический ответ (подтвержденная вирусная нагрузка \geq LLOQ на 8-й неделе лечения) и рецидив (подтвержденная вирусная нагрузка \geq LLOQ после неопределяемого уровня РНК HCV по окончании лечения). Образцы крови для анализа на *IL28B* (rs12979860) брали в первый день. Оценка безопасности основывалась на сообщении о нежелательных явлениях, клинико-лабораторных и физиологических показателях и физикальном исследовании. Для оценки концентрации препаратов образцы для измерения остаточной концентрации DCV и SMV в крови собирали у всех пациентов на 2, 4 и 12-й неделях. У подгруппы пациентов, участвовавших во вложенном фармакокинетическом исследовании, также определяли полные фармакокинетические профили. Более подробную информацию о фармакокинетических методах и параметрах оценки можно найти в «Дополнительных материалах».

Основные оцениваемые показатели

Основным показателем эффективности была доля пациентов с уровнем РНК HCV < LLOQ на 12-й неделе (устойчивый вирусологический ответ на 12-й неделе [УВО₁₂]). Данные об УВО₁₂ оценивались по группам с учетом генотипа HCV и предшествующего лечения, а также схемы терапии (с RBV или без) и длительности лечения (12 или 24 нед.) для группы с генотипом 1b. Дополнительные показатели эффективности включали неопределяемый уровень РНК HCV на 4-й неделе и в конце лечения, а также УВО₁₂ при генотипе *IL28B*.

Статистический анализ

Целевой размер выборки составлял 160 пациентов, включая 100 нелеченых пациентов, 40 пациентов без ответа с HCV генотипа 1b, 10 нелеченых пациентов с HCV генотипа 1a и 10 пациентов без ответа с HCV генотипа 1a. Для анализа УВО₁₂ у пациентов с HCV генотипа 1b в зависимости от схемы терапии (независимо от длительности лечения) целевой размер выборки составил 50 нелеченых пациентов и 20 пациентов без ответа; максимальная ширина 80%-го доверительного интервала (ДИ) для частоты УВО₁₂ составила 20 и 28 % соответственно. В группе с HCV генотипа 1a количество нелеченых пациентов и пациентов без ответа не превышало 10 в каждом случае. В группе с HCV генотипа 1a размер выборки 20 пациентов обеспечивал 80% ДИ для частоты УВО₁₂ с максимальной шириной 28 %. Для схемы DCV + SMV целевой размер выборки 70 пациентов с HCV генотипа 1b позволял выявить с примерно 90%-й вероятностью событие, связанное с безопасностью, с частотой 3,2 %. Для схемы DCV + SMV + RBV целевой размер выборки 110 пациентов с HCV генотипов 1b и 1a позволял выявить примерно с 90%-й вероятностью событие, связанное с безопасностью, с частотой 2,1 %.

В анализ эффективности и безопасности включали всех пациентов, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата. Для вирусологических показателей частота ответа и двусторон-

ней 80% ДИ основаны на биномиальном распределении. В первичном анализе УВО₁₂ пациентов, пропустивших измерение РНК HCV на 12-й неделе после окончания лечения, считали пациентами без ответа. Частота УВО₁₂ также анализировалась с включением пациентов с отсутствующими данными на 12-й неделе после лечения, но с УВО, зафиксированным при последующем визите (УВО на 12-й неделе после окончания лечения или после 12-й недели).

В анализе частоты УВО₁₂ у пациентов с HCV генотипа 1b по длительности лечения (12 или 24 нед.) частота ответа и 80% ДИ оценивались с помощью метода взвешивания обратной вероятности [21], чтобы учесть пациентов, прекративших лечение до 12-й недели и пропустивших вторую рандомизацию. Этот метод учитывает всех рандомизированных пациентов путем суммирования частоты ответа для пациентов, которые были рандомизированы вторично, и частоты ответа для пациентов, которые прекратили лечение до 12-й недели и не были рандомизированы вторично. Вклад пациентов, прошедших вторую рандомизацию, в интересующую длительность лечения учитывался в виде взвешенной величины, обратной вероятности попадания в соответствующую группу.

Результаты

Пациенты

В исследование вошло 168 пациентов, из которых 147 были инфицированы HCV генотипа 1b (нелеченых 104 пациента; без ответа — 43) и 21 — HCV генотипа 1a (нелеченых 12 пациентов; без ответа — 9) (рис. 1). В когорте генотипа 1b 53 нелеченых пациента и 23 пациента без ответа получили DCV + SMV, а соответственно 51 и 20 — DCV + SMV + RBV. Среди получавших DCV + SMV 7 нелеченых больных и 6 — без ответа не окончили 12-недельный курс лечения; таким образом, повторной рандомизации подверглось 49 и 19 пациентов соответственно, чтобы прекратить лечение или продолжать его еще 12 нед. Среди получавших DCV + SMV + RBV не окончили 12-недельный курс лечения 8 нелеченых пациентов и 1 — без ответа; повторно было рандомизировано 44 и 20 пациентов соответственно. Основной причиной для прекращения лечения раньше срока было отсутствие эффективности. В общей сложности 85 % пациентов с HCV генотипа 1b закончили 12- или 24-недельный курс лечения.

Все пациенты с HCV генотипа 1a ($n = 21$) получали DCV + SMV + RBV в течение 24 нед.; 66,7 % ранее не леченых больных закончили курс лечения. После того как первые 5 пациентов с генотипом 1a, ранее не отвечавших на лечение, испытали вирусологический прорыв, всем остальным таким участникам было предложено добавить к исследуемым препаратам PegIFN на срок 24 нед.

В когорте с HCV генотипа 1b исходные характеристики были в целом одинаковы у нелеченых пациентов и пациентов без ответа, а также в других подгруппах исследования (табл. 1). Медиана возраста больных, инфицированных HCV генотипа 1b, составила 54 года; 91,8 % лиц относились к европеоидной расе, 46,3 % составили мужчины. У большинства пациентов исходная вирусная нагрузка не превышала 800 000 МЕ/мл и имелся генотип *IL28B* не-СС. Цирроз (F4) имел место у 17,7 % пациентов с генотипом 1b, включая 30,2 % больных без ответа и 12,5 % — нелеченых. В когорте с HCV генотипа 1a исход-

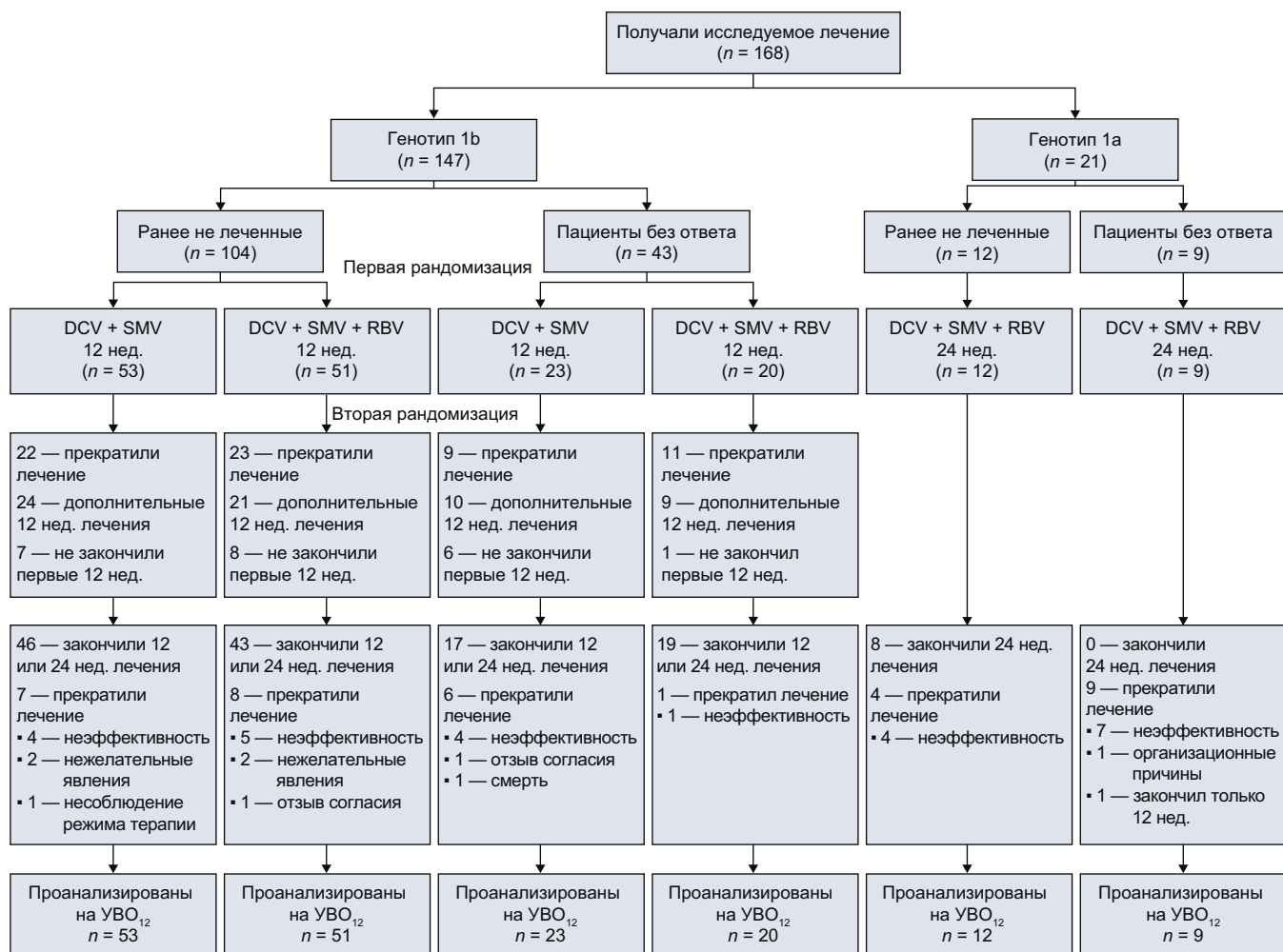


Рис. 1. Распределение пациентов

ные характеристики в подгруппах нелеченых пациентов и пациентов без ответа были сопоставимы (см. табл. 1).

Когорта с HCV генотипа 1b

Вирусологический ответ

Среди нелеченых пациентов с HCV генотипа 1b частота УВО₁₂ составила 84,9 % в группе DCV + SMV и 74,5 % — в группе DCV + SMV + RBV (табл. 2). У 2 пациентов, получавших DCV + SMV, и 1, получавшего DCV + SMV + RBV, отсутствовали данные о вирусной нагрузке на 12-й неделе после окончания лечения, однако они достигли УВО₂₄. Эти 3 пациента ранее не получали лечения, и в первичном анализе УВО₁₂ их лечение посчитали неэффективным, однако по данным об УВО на 12-й неделе после окончания лечения и позже считали, что ответ получен. У пациентов, ранее не достигших ответа, частота УВО₁₂ составила 69,6 % в группе DCV + SMV и 95 % — в группе DCV + SMV + RBV.

Для оценки зависимости УВО₁₂ от длительности лечения использовали метод взвешенных величин, чтобы учесть пациентов, прекративших лечение до 12-й недели

и не подвергшихся повторной рандомизации (см. табл. 2). У пациентов с HCV генотипа 1b частота УВО₁₂ через 12 и 24 нед. лечения в обеих лечебных группах была сопоставима. У ранее не леченных больных частота УВО₁₂ через 12 и 24 нед. лечения составила соответственно 80,8 и 88,7 % в группе DCV + SMV и 75 и 73,9 % — в группе DCV + SMV + RBV. У пациентов, ранее не достигших ответа, частота УВО₁₂ через 12 и 24 нед. лечения была соответственно 82,6 и 57,8 % в группе DCV + SMV и 100 и 88,9 % — в группе DCV + SMV + RBV.

Оценка УВО₁₂ по исходным факторам не показала значимых различий в частоте ответа в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, вирусной нагрузки (< 800 000 vs ≥ 800 000 МЕ/мл), индекса массы тела и генотипа *IL28B* (см. дополнительную табл. 1). Дальнейшая оценка УВО₁₂ по другим диапазонам исходной вирусной нагрузки не выявила постоянных тенденций, хотя количество пациентов было невелико (см. дополнительную табл. 2). Среди пациентов с циррозом печени и без него УВО₁₂ достигло 69,2 и 82,6 % человек соответственно. При оценке УВО₁₂ в зависимости от наличия или отсутствия цирроза данные у нелеченых пациентов и пациентов без ответа оказались в целом сопо-

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики

Параметр	Генотип 1b Ранее не леченные		Генотип 1b Пациенты без ответа		Генотип 1a Ранее не леченные		Генотип 1a Пациенты без ответа	
	DCV + SMV n = 53	DCV + SMV + RBV n = 51	DCV + SMV n = 23	DCV + SMV + RBV n = 20	DCV + SMV + RBV n = 12	DCV + SMV + RBV n = 9	DCV + SMV + RBV n = 12	DCV + SMV + RBV n = 9
Медиана (диапазон) возраста, лет	54 (21–83)	53 (28–81)	56 (27–75)	59 (20–78)	55 (19–59)	49 (34–56)	55 (19–59)	49 (34–56)
Мужчины, n (%)	22 (41,5)	25 (49,0)	12 (52,2)	9 (45,0)	7 (58,3)	7 (77,8)	7 (58,3)	7 (77,8)
Раса, n (%)								
Европеоидная	48 (90,6)	47 (92,2)	23 (100,0)	17 (85,0)	12 (100,0)	8 (88,9)	12 (100,0)	8 (88,9)
Негроидная	2 (3,8)	1 (2,0)	0	1 (5,0)	0	0	0	0
Монголоидная	1 (1,9)	0	0	1 (5,0)	0	0	0	0
Другая ^a	2 (3,8)	3 (5,9)	0	1 (5,0)	0	1 (11,1)	0	1 (11,1)
Уровень РНК HCV								
Средний (SD) log ₁₀ , МЕ/мл	6,2 (1,0)	6,4 (0,7)	6,4 (0,8)	6,3 (0,5)	5,9 (1,0)	6,6 (0,4)	5,9 (1,0)	6,6 (0,4)
< 800 000 МЕ/мл, n (%)	12 (22,6)	11 (21,6)	3 (13,0)	4 (20,0)	5 (41,7)	0	5 (41,7)	0
≥ 800 000 МЕ/мл, n (%)	41 (77,4)	40 (78,4)	20 (87,0)	16 (80,0)	7 (58,3)	9 (100,0)	7 (58,3)	9 (100,0)
Генотип <i>IL28B</i> , n (%)								
СС	16 (30,2)	13 (25,5)	1 (4,3)	1 (5,0)	3 (25,0)	0	3 (25,0)	0
СТ	22 (41,5)	28 (54,9)	15 (65,2)	10 (50,0)	9 (75,0)	8 (88,9)	9 (75,0)	8 (88,9)
ТТ	12 (22,6)	10 (19,6)	6 (26,1)	7 (35,0)	0	1 (11,1)	0	1 (11,1)
Нет данных	3 (5,7)	0	1 (4,3)	2 (10,0)	0	0	0	0
Категория по METAVIR, n (%)								
F0–F2 ^b	37 (69,8)	39 (76,5)	9 (39,1)	12 (60,0)	6 (50,0)	3 (33,3)	6 (50,0)	3 (33,3)
F3 ^c	10 (18,9)	5 (9,8)	5 (21,7)	4 (20,0)	4 (33,3)	2 (22,2)	4 (33,3)	2 (22,2)
F4 (цирроз) ^d	6 (11,3)	7 (13,7)	9 (39,1)	4 (20,0)	2 (16,7)	4 (44,4)	2 (16,7)	4 (44,4)
Полиморфизмы, связанные с устойчивостью, n/N (%) ^e								
Полиморфизмы NS5A ^f	7/52 (13,5)	11/49 (22,4)	7/21 (33,3)	4/20 (20,0)	0	0	7/21 (33,3)	4/20 (20,0)
Полиморфизмы NS3 ^g	9/52 (17,3)	9/49 (18,4)	7/21 (33,3)	5/20 (25,0)	5/12 (41,7)	5/9 (55,6)	7/21 (33,3)	5/20 (25,0)

^a Включая жителей Гавайских островов, Океании и других, а также не указанная.

^b Включая пациентов с отсутствующими данными.

^c Показатель эластографии (FibroScan) от ≥ 9,6 до < 14,6 кПа.

^d Цирроз подтвержден биопсией печени (n = 7), эластографией (показатель FibroScan ≥ 14,6 кПа) (n = 12) или тем и другим вместе.

^e На основании количества пациентов с исходными последовательностями.

^f Включая полиморфизмы NS5A в позициях аминокислот L28, R30, L31, Y93 для генотипа 1b и в позициях M28, Q30, L31, Y93 для генотипа 1a.

^g Включая полиморфизмы NS3 в позициях аминокислот V36, T54, Q80, S122 для генотипа 1b и в позициях аминокислот T54, V55, Q80, S122, R155, D168 для генотипа 1a.

ставимы; однако некоторая вариабельность результатов все же наблюдалась, возможно, по причине малого количества участников.

Вирусологическая неэффективность

По итогам первичного анализа УВО₁₂ (отсутствие данных = неэффективность лечения) 29 пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, не достигли УВО₁₂: 8 (15,1 %) ранее не леченных пациентов и 7 (30,4 %) пациентов без ответа, получавших DCV + SMV; 13 (25,5 %) ранее не леченных и 1 (5 %) пациент без ответа, получавших DCV + SMV + RBV (см. табл. 2). У 15 (10,2 %) из этих больных возник вирусологический прорыв (у 4 ранее не леченных и 4 без ответа, получавших DCV + SMV, и у 6 ранее не леченных и 1 пациента без ответа, получавших DCV + SMV + RBV). У 5 больных были другие варианты неэффективности лечения, включая определяемую РНК HCV к концу лечения или отсутствие данных о вирусной нагрузке. Рецидив после лечения произошел у 5 (4,2 %) из 118 пациентов. У 3 участников не было данных о вирусной нагрузке на 12-й неделе после окончания лечения, и в первичном анализе их лечение

посчитали неэффективным, однако позже УВО у них был зафиксирован. 1 пациент выбыл из-под наблюдения на 12-й неделе.

Анализ исходных полиморфизмов и появившихся вариантов, связанных с устойчивостью (BCP), был проведен у всех пациентов с генотипируемыми штаммами, включая 26 пациентов без УВО, зафиксированного на 12-й неделе после окончания лечения или позже. В начале исследования полиморфизмы NS5A в позициях L28, R30, L31 или Y93 были выявлены у 29 из 136 пациентов с HCV генотипа 1b и доступными последовательностями; 16 (55,2 %) из 29 больных достигли УВО по сравнению с 97 (90,7 %) из 107 — без указанных полиморфизмов (табл. 4). Из 16 лиц с полиморфизмами NS5A, достигших УВО, 10 получали DCV + SMV + RBV и 6 — DCV + SMV. Полиморфизмы NS5A в позиции L31 и NS5A в позиции Y93 в начале исследования выявлены у 18 пациентов; 8 (44,4 %) из 18 больных достигли УВО, включая 6 (54,5 %) из 11 ранее не леченных пациентов и 2 (28,6 %) из 7 — без ответа. Для сравнения: УВО₁₂ достигло 105 (89 %) из 118 участников без исходных полиморфизмов NS5A в позиции L31 или NS5A в позиции Y93, включая 72 (86,7 %) из 83 ранее не леченных пациентов и 33 (94,3 %) из 35 — без ответа.

Таблица 2. Вирусологический исход у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b

Вирусологический ответ, n (%)	Ранее не леченные		Пациенты без ответа	
	DCV + SMV n = 53	DCV + SMV + RBV n = 51	DCV + SMV n = 23	DCV + SMV + RBV n = 20
4-я неделя	42 (79,2)	35 (68,6)	16 (69,6)	17 (85,0)
Конец лечения	47 (88,7)	40 (78,4)	18 (78,3)	19 (95,0)
УВО ₁₂ ^{a,b,c}	45 (84,9)	38 (74,5)	16 (69,6)	19 (95,0)
УВО ₁₂ по длительности лечения ^d				
12 нед.	80,8	75,0	82,6	100
24 нед.	88,7	73,9	57,8	88,9
УВО ₁₂ по наличию или отсутствию цирроза ^e				
Цирроз есть	5/6 (83,3)	4/7 (83,3)	5/9 (55,6)	4/4 (100,0)
Цирроза нет	40/47 (85,3)	34/44 (85,1)	11/14 (78,6)	15/16 (93,8)
Все случаи вирусологической неэффективности	8 (15,1) ^f	13 (25,5) ^g	7 (30,4)	1 (5,0)
Во время лечения				
Вирусологический прорыв ^h	4 (7,5)	6 (11,8)	4 (17,4)	1 (5,0)
Другое ⁱ	0	4 (7,8)	1 (4,3)	0
После окончания лечения				
Рецидив ^j	2/45 (3,8)	2/38 (3,9)	1/16 (4,3)	0
Другое	2 (3,8) ^f	1 (2,0) ^g	1 (4,3) ^k	0

^a Уровень РНК HCV < LLOQ, определяемый или неопределяемый, для УВО₁₂ и уровень РНК HCV, не определяемый на 4-й неделе и в конце лечения.

^b Включая длительность лечения как 12, так и 24 нед.

^c У 3 пациентов (DCV + SMV, n = 2; DCV + SMV + RBV, n = 1) отсутствовали данные об уровне РНК HCV на 12-й неделе после окончания курса, и их лечение сочли неэффективным, однако они достигли УВО₂₄; зафиксированная частота УВО на 12-й неделе после окончания лечения и позже: DCV + SMV — 88,7%; DCV + SMV + RBV — 76,5%.

^d Частота УВО₁₂ и 80% ДИ оценивались для каждого варианта длительности лечения с помощью метода взвешенных величин.

^e Цирроз определялся по результатам биопсии печени или данным эластографии (FibroScan ≥ 14,6 кПа).

^f У 2 пациентов отсутствовали данные об уровне РНК HCV на 12-й неделе после окончания лечения, но достижение ими УВО зафиксировано после 12-й недели.

^g У 1 пациента отсутствовали данные об уровне РНК HCV на 12-й неделе после окончания лечения, но достижение им УВО зафиксировано после 12-й недели.

^h Подтвержденное повышение уровня РНК HCV ≥ 1 log наименьшего или подтвержденный уровень РНК HCV ≥ LLOQ после предыдущего измерения < LLOQ, определяемый или неопределяемый, во время лечения.

ⁱ Включает пациентов без ответа с определяемым уровнем РНК HCV в конце лечения и пациентов с отсутствующими данными об уровне РНК HCV во время лечения.

^j Подтвержденный уровень РНК HCV ≥ LLOQ во время очередного визита в период наблюдения, после того как уровень РНК HCV был неопределяемым в конце лечения.

^k Пациент выбыл из исследования до 12-й недели после окончания лечения, когда уровень РНК HCV был ниже определяемого уровня.

В начале исследования полиморфизмы NS3 в позициях V36, T54, Q80 или S122 были выявлены у 30 из 138 пациентов с HCV генотипа 1b и доступными последовательностями; 24 (80%) из 30 участников достигли УВО vs 89 (81,5%) из 108 — без указанных полиморфизмов (см. табл. 4). Полиморфизм NS3 в позиции Q80L имел место у 4 из 138 пациентов в начале исследования; у 3 из 4 больных был генотип *IL28B* не-CC и лечение было неэффективным; у 1 пациента также имелся полиморфизм NS5A в позиции Y93H в начале исследования.

Наличие полиморфизмов NS5A, но не NS3 оказывало большее влияние на частоту УВО у пациентов с циррозом, чем у пациентов без цирроза, но количество больных циррозом было невелико (рис. 2). Из 26 пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, не достигших УВО, у 18 и 21 были определены соответственно последовательности NS5A и NS3 как до начала, так и во время исследования; эти пациенты были включены в анализ появившихся ВСП при неэффективном лечении (см. дополнительную табл. 3). При неудаче лечения чаще всего выявлялись ВСП с полиморфизмами NS5A в позиции L31 и/или Y93H (15 из 18); ВСП с полиморфизмом NS3 в позиции D168 опреде-

лялись наиболее часто (17 из 21), у 16 пациентов обнаружен D168V. 15 пациентов с последовательностями NS5A и NS3, установленными на момент неудачи в лечении, имели ВСП по NS5A и NS3; ВСП NS3-D168 с NS5A-L31-Y93H были наиболее часто наблюдаемыми сочетаниями (11 из 15). У 7 из 17 пациентов с HCV генотипа 1b с появившимися при лечении ВСП NS3 имели данные вплоть до 36-й недели после окончания лечения; у 6 из этих 7 пациентов NS3-D168 была замещена исходной последовательностью. Частичное или полное замещение появившихся при лечении ВСП NS5A исходными последовательностями отмечалось у 3 из 6 пациентов с HCV генотипа 1b через 12 и 24 нед. наблюдения.

Когорта с HCV генотипа 1a

8 (66,7%) из 12 ранее не леченных пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, достигли УВО₁₂ за 24 нед. лечения DCV + SMV + RBV, включая 2 из 2 пациентов с циррозом печени и 6 из 10 — без цирроза. Все 4 пациента, не достигшие УВО₁₂, испытали вирусологический прорыв (цирроза у них

Таблица 3. Безопасность и переносимость лечения

Параметр, n (%)	DCV + SMV n = 76	DCV + SMV + RBV n = 92
Смерть ^a	1 (1,3)	0
Тяжелые НЯ ^b	7 (9,2)	4 (4,3)
НЯ, приведшие к прерыванию лечения ^c	2 (2,6)	2 (2,2)
НЯ, возникшие у ≥ 10 % участников		
Астения	15 (19,7)	21 (22,8)
Головная боль	16 (21,1)	16 (17,4)
Тошнота	14 (18,4)	15 (16,3)
Зуд	5 (6,6)	20 (21,7)
Слабость	6 (7,9)	18 (19,6)
Назофарингит	10 (13,1)	11 (12,0)
Одышка	4 (5,3)	13 (14,1)
Отклонения лабораторных показателей III–IV степени, возникшие во время лечения		
Гемоглобин < 90 г/л	0	0
Нейтрофилы < 0,75 × 10 ⁹ /л	1 (1,3)	0
Лимфоциты < 0,5 × 10 ⁹ /л	0	1 (1,1)
Тромбоциты < 50 × 10 ⁹ /л	0	0
Аланинаминотрансфераза > 5 × ВГН	0	1 (1,1)
Аспаратаминотрансфераза > 5 × ВГН	0	1 (1,1)
Общий билирубин > 2,5 × ВГН	3 (3,9)	14 (15,2)
Липаза > 3 × ВГН	0	1 (1,1)

^a Травматическая внутричерепная гематома, не связанная с лечением.

^b 2 события посчитали связанными с лечением в исследовании: нейротоксичность (DCV + SMV) и поражение печени (DCV + SMV + RBV).

^c 4 события у 3 пациентов посчитали связанными с лечением в исследовании: нейротоксичность у 1 пациента (DCV + SMV), запор — у 1, бессонница и кошмарные сновидения — у 1 (DCV + SMV + RBV).

не было). У 7 из 9 с ранее неэффективным лечением промежуточный анализ показал вирусологический прорыв; всем им было предложено усиление терапии PegIFN α-2a; этих участников считали не достигшими УВО₁₂.

Полиморфизмы NS5A (M28, Q30, L31, Y93) у пациентов с HCV генотипа 1a в начале исследования не выявлены. Исходные полиморфизмы NS3 (T54, V55, Q80, S122, R155, D168) обнаружены у 10 из 20 пациентов с доступными последовательностями; 1 (10 %) из 10 пациентов достиг УВО₁₂ vs 6 (60 %) из 10 без указанных полиморфизмов. 1 (20 %) из 5 ранее не леченных больных с исходными полиморфизмами NS3 достиг УВО₁₂ vs 6 (100 %) из 6 без полиморфизмов NS3. 1 (25 %) из 4 пациентов с исходным полиморфизмом Q80K достиг УВО₁₂. Из 13 участников, не достигших УВО₁₂, ВСП как по NS3, так и по NS5A при вирусологической неэффективности были выявлены у 11 пациентов с доступными последовательностями NS3 и NS5A; ВСП по NS3-R155 и NS5A-Q30 часто наблюдались в сочетании друг с другом (у 6 из 11 пациентов).

Концентрация препаратов

Доза DCV 30 мг/сут основывалась на исследовании лекарственных взаимодействий между DCV и SMV (неопу-

Таблица 4. УВО₁₂ у пациентов с HCV генотипа 1b с или без исходных полиморфизмов NS5A и NS3

Параметр, n/N (%) ^a	УВО ₁₂ с полиморфизмами	УВО ₁₂ без полиморфизмов
NS5A ^{b,c,d}		
Полиморфизмы в отмеченных позициях аминокислот		
L28, R30, L31 или Y93	16/29 (55,2)	97/107 (90,7)
L31 или Y93	8/18 (44,4)	105/118 (89,0)
L28M	1/2 (50,0)	112/134 (83,6)
R30L,Q,S	7/11 (63,6)	106/125 (84,8)
L31M,V	2/7 (28,6)	111/129 (86,0)
Y93N	6/13 (46,2)	107/123 (87,0)
NS3 ^{e,f}		
Полиморфизмы в отмеченных позициях аминокислот		
V36, T54, Q80 или S122	24/30 (80,0)	89/108 (81,5)
V36I	3/3 (100,0)	110/135 (80,7)
T54S	4/4 (100,0)	109/134 (80,6)
Q80L	1/4 (25,0)	112/134 (82,8)
S122G,N,T	20/25 (80,0)	93/113 (81,4)

^a Анализ основывался на УВО, зафиксированном на 12-й неделе после окончания лечения или позже.

^b 136 пациентов с генотипируемыми штаммами; наблюдаемые позиции аминокислот NS5A включали L28, R30, L31, P58, Q62, A92 и Y93.

^c УВО достигли 3 ранее не леченных пациента без полиморфизмов NS5A, у которых отсутствовали данные об уровне РНК HCV на 12-й неделе после окончания лечения, но УВО у них был зафиксирован после 12-й недели.

^d 1 из 8 ранее не леченных пациентов с полиморфизмами NS5A, не достигших УВО₁₂, выбыл из-под наблюдения после достижения УВО₄; 1 из 2 пациентов без ответа и без полиморфизмов NS5A, не достигших УВО₁₂, получал лечение только 2 нед. и имел неопределяемый уровень РНК HCV.

^e 138 пациентов с генотипируемыми штаммами; полиморфизмы аминокислот NS3 включали позиции V36, T54, V55, Q80, S122, A156, R155, D168 и V170A/M/T.

^f УВО достигли 3 ранее не леченных пациента (1 — с NS3-Q80L, 2 — без указанных полиморфизмов NS3), у которых отсутствовали данные об уровне РНК HCV на 12-й неделе после окончания лечения, но УВО у них был зафиксирован после 12-й недели.

бликованные данные), в котором концентрация DCV увеличивалась вдвое при совместном приеме с SMV. Однако сывороточная концентрация DCV в сочетании с SMV в настоящем исследовании была меньше ожидаемой (см. дополнительную табл. 4) и меньше, чем обычно бывает при приеме DCV в дозе 60 мг в отсутствие SMV. Тем не менее распределение композитной минимальной концентрации DCV было одинаково у пациентов, достигших и не достигших УВО₁₂ (см. дополнительный рис. 1А), а композитной минимальной концентрации SMV — сходным (см. дополнительный рис. 1В).

Безопасность

Комбинация DCV + SMV в целом хорошо переносилась, как с RBV, так и без него (табл. 3). Частота тяжелых нежелательных явлений (НЯ) и НЯ, ведущих к прекращению лечения, была низкой. Связанными с исследованием были признаны 2 тяжелых НЯ (оба у ранее не леченных пациентов с HCV генотипа 1b). 1 больной прекратил лечение DCV + SMV через 15 дней по причине головной боли и

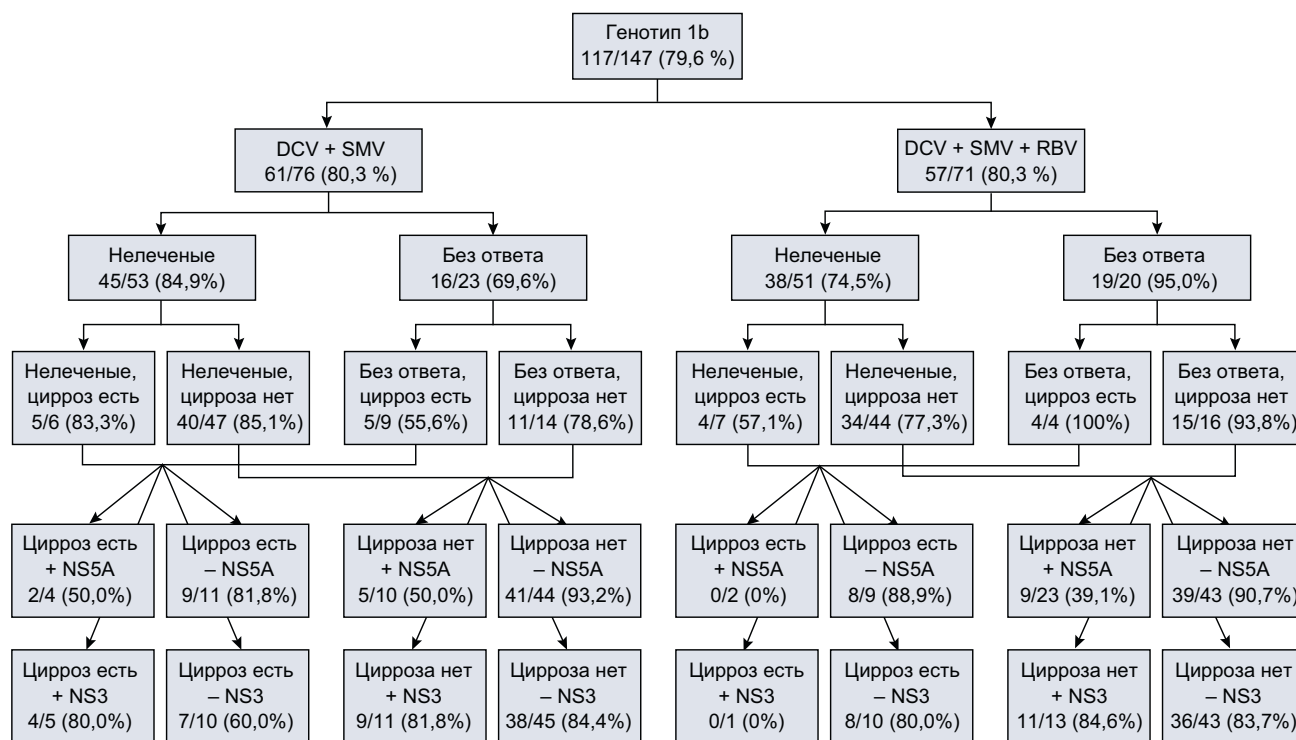


Рис. 2. Частота УВО у пациентов с HCV генотипа 1b, стратифицированных по виду лечения и исходным полиморфизмам. Позиции аминокислот, связанные с устойчивостью к DCV или SMV, показаны в табл. 4

двоения в глазах; впоследствии у него случился рецидив. У другого пациента отмечалось повышение активности aminотрансфераз, что стало причиной прерывания лечения (DCV + SMV + RBV) в период с 17-го по 20-й день; на 21-й день лечение было возобновлено, пациент закончил курс и достиг УВО₁₂. НЯ, считавшиеся связанными с лечением и ведущие к прекращению приема препаратов, включали головную боль с двоением в глазах, описанные выше, запор (DCV + SMV + RBV; достигнут УВО₁₂), бессоницу и ночные кошмары (DCV + SMV + RBV; выбыл из-под наблюдения).

За время лечения 1 больной умер от травматической внутричерепной гематомы (не считается связанной с лечением). Этот пациент не достиг ответа на предыдущее лечение и получал DCV + SMV. Кроме того, имело место самоубийство (также вне связи с исследованием), которое совершил в период наблюдения пациент, принимавший DCV + SMV + RBV и достигший УВО₁₂. НЯ любой степени тяжести, возникавшие с частотой 10 % и более, включали астению, головную боль, тошноту, зуд, слабость, назофарингит и одышку. В целом НЯ при приеме DCV + SMV + RBV наблюдались чаще, чем при приеме DCV + SMV (95,7 vs 75,0 %); частота гипербилирубинемии и анемии была выше на фоне DCV + SMV + RBV, чем на фоне DCV + SMV (гипербилирубинемия 16,3 vs 1,3 %; анемия 14,1 vs 1,3 %).

Частота повышения уровня общего билирубина более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) составила 3,9 % в группе DCV + SMV и 15,2 % в группе DCV + SMV + RBV; снижения гемоглобина менее 90 г/л не отмечено. Под предустановленные критерии потенциального лекарственного поражения печени (повышение актив-

ности аланинаминотрансферазы ≥ 5 раз от исходной или наименьшей [что ниже] и ≥ 10 раз от нормы + повышение общего билирубина $\geq 2 \times$ ВГН) не подошел ни один пациент.

Частота тяжелых НЯ и повышения общего билирубина более $2,5 \times$ ВГН была больше среди пациентов с циррозом печени, чем без него, хотя больных с циррозом в исследовании было немного ($n = 32$). Тяжелые НЯ отмечены у 3 (9,4 %) пациентов с циррозом и у 8 (5,9 %) — без цирроза. Повышение уровня общего билирубина более $2,5 \times$ ВГН отмечено у 18,8 % пациентов с циррозом и у 8,1 % — без него; повышение уровня билирубина чаще имело место в группе DCV + SMV + RBV, чем в группе DCV + SMV, у пациентов с циррозом (15,6 vs 3,1 %) и без него (6,6 vs 1,5 %).

Обсуждение

В настоящем исследовании оценивалось лечение хронического гепатита, вызванного HCV генотипа 1, схемой DCV + SMV \pm RBV; при этом в схеме отсутствовал интерферон и все препараты принимались внутрь. У пациентов с HCV генотипа 1b лечение в течение 12 или 24 нед. позволило достичь объединенной частоты УВО₁₂ 84,9 (DCV + SMV) и 74,5 % (DCV + SMV + RBV) соответственно у ранее не леченых пациентов и 69,6 (DCV + SMV) и 95,0 % (DCV + SMV + RBV) — у ранее не достигших ответа. Схема DCV + ASV, которая также сочетает в себе DCV с ингибитором протеазы NS3, тоже демонстрирует эффективность при инфекции, вызванной HCV генотипа 1b: частота УВО₁₂ составляет 81–92 % в разных группах пациентов [22, 23].

При гепатите С, вызванном HCV генотипа 1b, испытывали и другие схемы для приема внутрь. Среди пациентов с генотипом 1b 98,1 % достигли УВО при лечении паритапревиром, усиленным ритонавиром, в сочетании с омбитасвиром, дасабувиром и RBV [16]. Ледипасвир + SOF обеспечили УВО у 100 % пациентов с HCV генотипа 1b [16, 19, 24, 25].

При этом длительность лечения не оказывала заметного влияния на частоту УВО₁₂, кроме пациентов с неудачей предыдущего лечения. Добавление RBV к DCV + SMV не оказывало стабильного воздействия на частоту УВО₁₂, но это могло быть вызвано малым количеством участников. RBV не повышал частоту УВО₁₂ у пациентов, ранее не получавших лечения, но у лиц с неудачей предыдущей терапии добавление RBV повышало частоту УВО₁₂ в меньших по размеру подгруппах. Следует заметить, что в анализах по длительности лечения УВО₁₂ был достигнут у большей доли (82,6 %) пациентов с неудачей предыдущего лечения, которые получали DCV + SMV в течение 12 нед. Среди больных с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b, и циррозом УВО₁₂ получен в 72,4 % случаев, а среди пациентов без цирроза — в 82,2 %.

Ранее не леченные пациенты с HCV генотипа 1a, получавшие DCV + SMV + RBV в течение 24 нед., достигли УВО₁₂ в 66,7 % случаев, т. е. реже, чем пациенты с HCV генотипа 1b в настоящем исследовании и пациенты с HCV генотипа 1a, получавшие другие схемы для приема внутрь [11, 14, 18, 20]. Частота вирусологического прорыва была выше у лиц с неудачей предыдущего лечения; им было предложено усиление терапии, а лечение в рамках исследования считали неэффективным. Таким образом, схема DCV + SMV + RBV не рекомендована для лечения инфекции, вызванной HCV генотипа 1a, как и схема DCV + ASV, ранее показавшая низкую частоту УВО₁₂ (22 %) у пациентов с HCV генотипа 1a [26].

Среди пациентов с исходными полиморфизмами NS5A в позициях L28, R30, L31 или Y93 УВО₁₂ достигли 55,5 % (16 из 29), тогда как у больных без этих полиморфизмов частота УВО₁₂ составила 87,9 % (94 из 107). У 3 из 4 пациентов с полиморфизмом NS3 Q80L имела место вирусологическая неэффективность, но в настоящем исследовании такой полиморфизм был только у 2,9 % (4 из 138) пациентов.

Сывороточная концентрация DCV, принимаемого в дозе 30 мг в сочетании с SMV, была ниже ожидаемой. Однако заметных различий в остаточной концентрации DCV между пациентами, достигшими и не достигшими УВО₁₂, не отмечалось. Это позволяет предположить, что более низкие концентрации DCV в плазме, получаемые при дозе 30 мг, могут не оказывать значительного влияния на вирусологический исход. Тем не менее на основании этих фармакокинетических данных и одобрения дозы DCV 60 мг в США, Европе и Японии [13] в дальнейших исследованиях сочетания SMV и DCV последний будет использоваться в более высоких дозах.

Схема DCV + SMV хорошо переносилась как в сочетании с RBV, так и без него; при этом профиль безопасности у нее лучше, чем у схем, содержащих PegIFN и RBV [8–11]. Частота тяжелых НЯ и НЯ, ставших причиной отмены терапии, была низкой; значимых тенденций не наблюдалось. Выраженные гематологические отклонения и

изменения биохимических показателей функции печени встречались нечасто, за исключением высокой частоты изменений уровня общего билирубина в группе с RBV по сравнению с группой DCV + SMV без RBV. Аналогичные тенденции наблюдались для уровня гемоглобина: частота легких и умеренных изменений была выше в группе RBV, что согласуется с известными данными о профиле безопасности и переносимости схемы DCV + SMV ± RBV соответствовали ожиданиям для этих препаратов.

Ограничением этого исследования стала недостаточная мощность, чтобы четко показать влияние длительности лечения на исходы; кроме того, небольшой размер некоторых подгрупп мог вызвать вариабельность результатов.

Итак, в ходе настоящего исследования была показана эффективность и безопасность схемы DCV + SMV в сочетании с RBV или без него у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, как ранее не леченных, так и не достигших ответа на предыдущее лечение. Схема DCV + SMV была эффективна как сама по себе, так и в сочетании с RBV при длительности лечения 12 нед. Частота УВО₁₂ была выше у пациентов без исходных полиморфизмов NS5A. В дальнейших исследованиях DCV и SMV будет использоваться стандартная доза DCV 60 мг. Другие варианты лечения гепатита С, вызванного HCV генотипа 1b, превосходят указанную схему по эффективности, поэтому в будущем DCV и SMV будут исследоваться в сочетании с другими мощными противовирусными препаратами прямого действия в различных популяциях пациентов.

Спонсоры

Исследование финансировала компания Bristol-Myers Squibb.

Конфликты интересов

S. Zeuzem выступал консультантом в компаниях AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis, Merck, Idenix, Janssen, Roche и Vertex Pharmaceuticals. С. Hezode выступал консультантом и докладчиком от компаний Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck, Janssen, AbbVie и Gilead Sciences. J.-P. Bronowicki выступал консультантом в компаниях Merck, Janssen, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Novartis, GlaxoSmithKline и AbbVie, а также докладчиком от Roche, Merck, Janssen, Bristol-Myers Squibb и Bayer. V. Loustaud-Ratti участвовала в консультативных комитетах компаний Gilead Sciences и Roche; выступала в роли докладчика от Roche, Merck, Janssen, Bristol-Myers Squibb и Gilead Sciences. F. Gea выступал с докладами от компаний Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb и Merck. M. Buti получила поддержку исследований от компаний Gilead Sciences и Janssen; участвовала в консультативных комитетах и экспертных комиссиях Gilead Sciences, Janssen, Vertex Pharmaceuticals и Merck, а также выступала с докладами от Gilead Sciences, Janssen, Vertex Pharmaceuticals и Novartis. A. Oliveira выступал с докладами от компаний

Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb и Merck. J. Petersen получал поддержку исследований от компаний Roche и GlaxoSmithKline; участвовал в консультативных комитетах и экспертных Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis и Merck, а также выступал с докладами от Abbott, Tibotec и Merck. A. Gadano участвовал в консультативных комитетах или экспертных комиссиях компании Bristol-Myers Squibb. M. Makara получал поддержку исследований от компаний AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Idenix Pharmaceuticals, Janssen, Merck и Roche; выступал с докладами от Gilead, Merck и Janssen; участвовал в консультативных комиссиях AbbVie, Gilead, Janssen, Merck и Roche. M. Bourliere участвовал в консультативных комитетах и экспертных комиссиях компаний Merck и Boehringer Ingelheim; был членом комиссии в Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences и Idenix; выступал консультантом в Roche, Novartis, Tibotec, Abbott, GlaxoSmithKline, Merck и Bristol-Myers Squibb; делал доклады от Gilead, Roche, Merck и Bristol-Myers Squibb. S. Pol получал поддержку исследований от компаний GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Roche и Merck; был членом комиссий в Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Tibotec, Janssen, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche, Merck и Novartis; выступал с докладами от Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Tibotec, Janssen, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche, Merck и Novartis. M. Beumont-Mauviel, S. Ouwkerk-Mahadevan и G. Picchio — сотрудники компаний Janssen, Johnson and Johnson. F. McPhee, N. Voparai, E.A. Hughes — сотрудники компании Bristol-Myers Squibb. K. Cheung — консультант по статистике, работающий по контракту в компании Bristol-Myers Squibb. S. Noviello — сотрудник и держатель акций компании Bristol-Myers Squibb. M. Bifano был сотрудником компании Bristol-Myers Squibb на момент проведения настоящего исследования. T. Vanuyt, D. Thabut и R. Pruitт заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов

MB-M, SO-M, GP, NB, KC, EAH и SN — разработка концепции и дизайна исследования. SZ, CH, J-PB, VL-R, FG, MB, AO, TB, MTA-A, JP, DT, AG, RP, MM, MB и SP — набор пациентов и сбор данных. NB, KC, EAH и SN — анализ данных. MB и FM — фармакокинетический анализ и анализ устойчивости соответственно. Все авторы участвовали в интерпретации данных, написании черновика рукописи, критическом ее пересмотре на важное интеллектуальное содержимое. Все авторы одобрили окончательную версию статьи.

Уведомления

Исследование финансировала компания Bristol-Myers Squibb. Авторы благодарят Andrea Ivans, Paul Murano и Gail Denisky за участие в проведении исследования. Редакторскую поддержку оказала Satarupa Sen, PhD, из Articulate Science; работа была оплачена компанией Bristol-Myers Squibb. Результаты этого исследования ранее были частично представлены на конференции по ретровирусам

и оппортунистическим инфекциям, проходившей 3–6 марта 2014 г. в Бостоне (шт. Массачусетс, США).

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.024>.

Литература

- [1] World Health Organization. Hepatitis C key facts. April 2014. WHO factsheet 164. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. (Accessed on August 20, 2014).
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [3] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment Web resource. *Hepatology* 2014;59:318–327.
- [4] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77–87.
- [5] Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2011;31:1–3.
- [6] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011;31:30–60.
- [7] Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 2011;31:61–80.
- [8] Food and Drug Administration. Sovaldi (sofosbuvir) [prescribing information], 2014.
- [9] European Medicines Agency. Sovaldi (sofosbuvir) summary of product characteristics, 2014.
- [10] Food and Drug Administration. Olysio (simeprevir) [prescribing information], 2013.
- [11] European Medicines Agency. Olysio (simeprevir) [summary of product characteristics], 2014.
- [12] American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. (Accessed April 21, 2015 Accessed April 21, 2015).
- [13] European Medicines Agency. Daklinza (daclatasvir) [summary of product characteristics], 2014.
- [14] Food and Drug Administration. Harvoni (ledipasvir and sofosbuvir) [prescribing information], 2014.
- [15] European Medicines Agency. Harvoni (ledipasvir and sofosbuvir) [summary of product characteristics], 2014.
- [16] Food and Drug Administration. VIEKIRA PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets) [prescribing information], 2014.
- [17] Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Bourliere M, Gerstoft J, Shibolet O, et al. Efficacy and safety of the all-oral regimen of MK-5172/MK-8752 +/- ribavirin for 12 weeks in GT1 HCV/HIV coinfecting patients: The C-WORTHY study [Abstract]. *J Hepatol* 2014;60:S26.
- [18] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
- [19] Mangia A, Marcellin P, Kwo P, Foster G, Buti M, Brau N, et al. All oral fixed-dose combination sofosbuvir/ledipasvir with or

- without ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV-infected patients: the phase 3 ION-1 study. *J Hepatol* 2014;0164.
- [20] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–1765.
- [21] Lunceford JK, Davidian M, Tsiatis AA. Estimation of survival distributions of treatment policies in two-stage randomization designs in clinical trials. *Biometrics* 2002;58:48–57.
- [22] Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:414–429.
- [23] Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083–2091.
- [24] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [25] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- [26] Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216–224.
- [27] Food and Drug Administration. Copegus (ribavirin) label 2012;2012:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021511s020lbl.pdf. Accessed on August 20, 2014.